

Artículo de revisión

Ictiosis verdaderas

Angélica Beirana Palencia,* Margarita Ortiz Ávalos**

RESUMEN

El término ictiosis se refiere a un grupo de padecimientos predominantemente cutáneos que tienen en común el desarrollo de alteraciones en la cornificación. Las ictiosis verdaderas se dividen en: 1) ictiosis vulgar (IV); 2) ictiosis ligada al cromosoma X (ILX); 3) ictiosis congénitas recesivas, las cuales a su vez se subdividen en: a) ictiosis laminar (IL) y b) eritrodermia ictiosiforme congénita no bulosa (EICnoB), siendo las dos primeras los dos tipos más frecuentes. La IV se debe a un trastorno en la filagrina; la aparición de las lesiones ocurre durante el primer año de vida; se manifiesta con escama fina en las superficies extensoras de las extremidades y ocasionalmente en el tronco; respeta cara y regiones flexoras de extremidades. No presenta manifestaciones extracutáneas y se asocia a dermatitis atópica en un 50%. La ILX se debe a la ausencia de la enzima sulfatasa esteroidea (SE); se caracteriza por la presencia de escama generalizada que adopta una forma poligonal, color café oscuro, más prominente en las áreas extensoras de las extremidades; la mayoría de los casos mejora durante el verano. Las manifestaciones extracutáneas incluyen opacidades corneales y criptorquidia. El diagnóstico directo se realiza mediante la determinación de SE sérica tanto en la madre como en el hijo. El término «bebé Colodión» se utiliza para describir un fenotipo inicial de ictiosis, como la laminar o eritrodermia ictiosiforme congénita no bulosa; se manifiesta en recién nacidos, los cuales están cubiertos por una gruesa escama generalizada de aspecto apergaminado. Los pacientes presentan ectropión y eclabión; se desprende en las primeras semanas de vida. Las ictiosis congénitas recesivas son ocasionadas por alteraciones en el gen de la transglutaminasa tipo I; se subdividen en a) IL: Se presenta durante el primer mes de vida con grandes escamas en todo el cuerpo, oscuras, romboidales y con algunas fisuras que mejoran con la edad; no se reportan manifestaciones extracutáneas. Los pacientes tienen una esperanza de vida normal. Puede asociarse a hiperlinealidad palmoplantar y alopecia cicatrizal. b) EICnoB: el paciente afectado nace como bebé colodión y posterior a la pérdida de la membrana se evidencia la eritrodermia con escama fina blanca o gris, generalizada, sin formación de ampollas. Se asocia con hiperlinealidad palmoplantar, distrofia ungueal, hipoplasia nasal y auricular, así como alopecia cicatrizal. Aún no existe tratamiento curativo para las ictiosis, aunque algunos de los medicamentos útiles para su control son: alfa-hidroxiácidos, ácido salicílico, propilenglicol, retinoides tópicos o sistémicos.

Palabras clave: Ictiosis, ictiosis vulgar, ictiosis ligada al cromosoma X, ictiosis laminar, eritrodermia ictiosiforme congénita no bulosa.

ABSTRACT

The term ichthyosis is used to describe a cornification disorder. The congenital ichthyoses are: 1) Ichthyosis vulgaris (IV) 2) X-linked Ichthyosis (ILX) 3) recessive ichthyoses a) lamellar Ichthyosis (IL) and b) non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma (IECnoB). The two first types are the most common. 1) IV is due to a filaggrin disorder, the manifestations appear in the first year of life, with fine scaling, on the extensor surfaces of extremities and trunk, while the face and flexures are spared. Extracutaneous manifestations are absent, and it is associated to atopy in 50 percent. 2) ILX: is due to the absence of esteroid sulphatase enzyme (SE). Presents generalized, polygonal and dark brown scales, on the extensor surfaces of extremities, the most cases improved during the summer. The extracutaneous manifestations are corneal opacities and cryptorchidism. The direct biochemical diagnoses is made by determining the SE serum deficiency in the mother and the patient. The «collodion baby» term is used to describe an initial presentation of ichthyosis like IL or EICnoB; this refers to a collodion-like membrane that

* Jefe Departamento Pediatría; Centro Dermatológico Dr. «Ladislao de la Pascua» (CDP).

** Residente segundo año Dermatología CDP.

covers the baby at birth its associated to severe eclabium and ectropion. 3) congenital recessive ichthyoses a) IL: begins in the first month of life with generalized scale, large, dark, polygonal, some fissures, palmoplantar keratoderma and alopecia can be present, without extracutaneous manifestations; last throughout life. B) ElCnoB: the patient borns like collodion baby and after shedding the membrane the baby has intense erythema with finer and white generalized scales without blister formation. The palms and soles are hyperkeratotic, hypoplasia of nasal and auricular cartilage and scarring alopecia may be seen. There is not a curative treatment but we can use some treatments like: alpha-hydroxy acids, salicylic acid, propylene glycol, topical and systemic retinoids.

Key words: *Ichthyosis, ichthyosis vulgaris, X-linked ichthyosis, lamellar ichthyosis, non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma.*

INTRODUCCIÓN

La piel cumple con múltiples funciones; la más afectada en las ictiosis es la de barrera, cuya alteración básica reside en la epidermis, específicamente en el estrato córneo, el cual, por su alto contenido de lípidos y su grosor, es en el que recae esta función, misma que se altera por un incremento en la velocidad de la descamación, o bien por alteraciones específicas para su formación; mecanismos que serán descritos más adelante.

Definición

El término «alteraciones de la cornificación» se utiliza para designar las anormalidades que se presentan en cualquiera de las fases que se llevan a cabo durante la diferenciación epidérmica terminal, cuya finalidad es la de formar el estrato córneo.¹

Historia

La palabra ictiosis proviene de la raíz griega «ichthus» que significa pez, nombre asignado por su similitud clínica con las escamas de este animal acuático. En el siglo XI, Avicenna la denominó «Albarras negras» (ILX).²

En 1933, Cockayne sugiere la primera clasificación genética, en la que distingue formas autosómicas (dominante y recesiva) y la forma ligada al sexo (ILX).²

En 1965, Wells y Kerr introducen las formas de herencia fundamentalmente entre la ictiosis vulgar y la ictiosis ligada al X.

En 1966, Frost y colaboradores distinguen 2 grupos de ictiosis: normocinéticas e hipercinéticas, dependiendo de si el defecto se encuentra a nivel del proceso de cornificación o en el tiempo durante el cual se lleva a cabo la descamación.

En 1978, Kopp y colaboradores evidencian el déficit de la actividad de la sulfatasa esteroidea en la ILX y sugieren que dicho déficit es la base en la etiología de esta enfermedad.

Clasificación

Se han propuesto múltiples clasificaciones de las ictiosis, con base en diferentes defectos, como las siguientes (*Cuadro I*):

- 1) **Ictiosis verdaderas:** son autosómicas dominantes, se desarrollan cuando existe alteración a nivel de corneocitos; si el defecto se encuentra a nivel de las proteínas intercelulares se trata de **ictiosis congénitas recesivas**.
- 2) Si el defecto se encuentra a nivel enzimático son llamadas **ictiosis recesivas (ILX)**.
- 3) **Dermatosis ictiosiformes:** enfermedades multisistémicas que presentan trastornos de la descamación debido a múltiples causas.

CUADRO I.

I. *Ictiosis verdaderas*

- 1) Autosómicas dominantes
 - a) Ictiosis vulgar
- 2) Autosómicas recesivas
 - a) Ictiosis laminar
 - b) Eritrodermia ictiosiforme congénita no bulosa
- 3) Recesiva ligada al cromosoma X
 - a) ILX o ictiosis nigricans

II. *Dermatosis ictiosiformes*

- a) Sx Sjögren-Larsson
- b) Sx de Refsum
- c) Sx de PIBIDS
- d) Sx de RUD
- e) Sx de TAY
- f) Sx de KID
- g) Sx de Netherton
- h) Sx de Conradi-Hunerman
- i) Sx de CHILD

Epidemiología

La ictiosis vulgar (IV) y la ligada al cromosoma X (ILX) son los dos tipos de ictiosis más frecuentes. Comunicaciones previas han señalado una frecuencia de 1:250 recién nacidos para la IV y de 1:2,000-6,000 niños para la ILX, lo que representa una prevalencia de 6-7:1; prevalencia que puede modificarse en algunos países como México donde el mayor porcentaje de casos de ictiosis reportados lo constituye la ILX.³

ICTIOSIS VULGAR

La ictiosis vulgar (IV) es la forma de ictiosis más frecuente a nivel mundial, y la segunda en México; se le considera como de retención o normocinética debido a que el defecto se encuentra a nivel de la descamación, la cual se lleva a cabo en forma más lenta. Genéticamente es un desorden autosómico dominante, con penetrancia completa y no produce manifestaciones extra-cutáneas.

Etiología

En 1985, Sibert y colaboradores detectaron un defecto en la síntesis de una proteína del estrato córneo (filagrina) y de su precursor (profilagrina) en pacientes con IV.

La filagrina interactúa con la queratina para formar los filamentos de filagrina-queratina en el estrato córneo. También induce la liberación de aminoácidos libres osmóticamente activos en el estrato córneo, manteniendo la hidratación normal de los corneocitos, así como una descamación adecuada.

En la IV, la expresión del marcador molecular profilagrina (precursor de alto peso molecular de la filagrina) se encuentra alterada,⁴ por lo que la filagrina también disminuye, así como también lo hacen los aminoácidos libres que son insuficientes para que se lleve a cabo la descamación local, por lo que se le clasifica dentro de las hiperqueratosis de retención (*Figura 1*).

Manifestaciones clínicas

El inicio de las lesiones ocurre durante el primer año de vida, con la presencia de escamas pequeñas irregulares

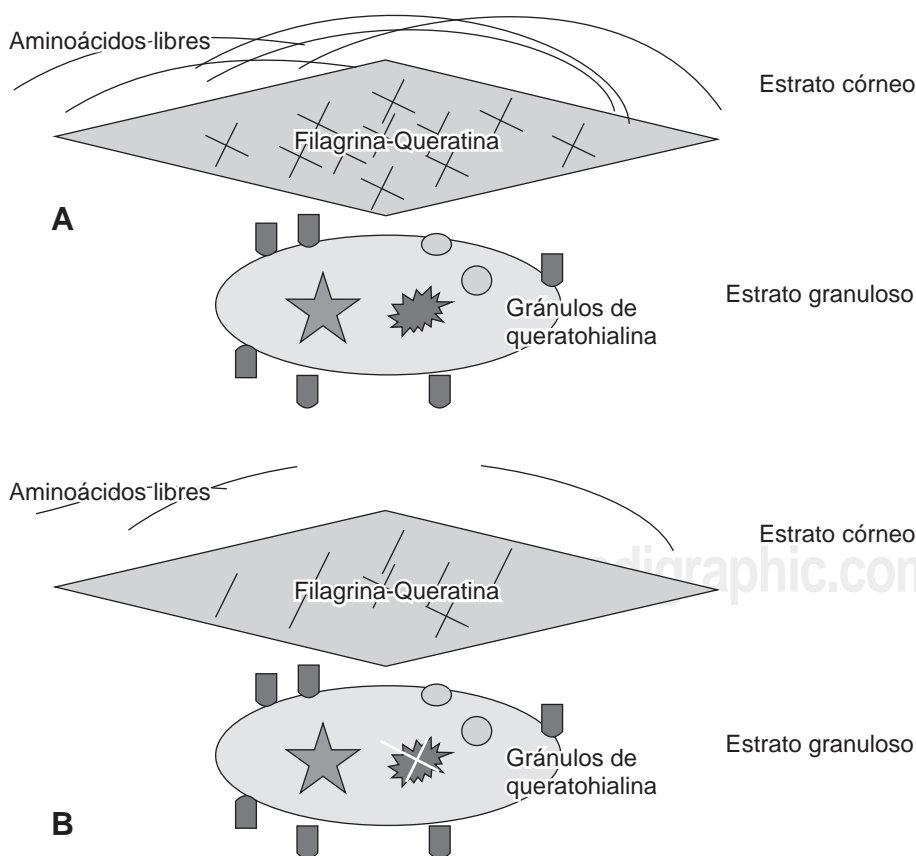


Figura 1. A Formación normal de complejos filagrina-queratina y de estrato córneo así como adecuada liberación de aminoácidos libres. **B** Escasa formación de complejos filagrina-queratina y de aminoácidos libres, lo que ocasiona una descamación lenta y alteración de la función de barrera.

y finas, de apariencia áspera; el color varía de gris sucio a café; su diámetro oscila entre 1 mm y 1 cm.⁵ Son más abundantes en las áreas extensoras de las extremidades, principalmente las inferiores (*Figuras 2 y 3*). Los pacientes empeoran en invierno, con mejoría en la primavera y verano. Cuando se afecta el tronco, la escama es más pronunciada en la espalda; en la cara no se observan muchas lesiones debido a la elevada secreción sebácea. Respeta áreas flexoras, donde tanto la temperatura como la humedad son más altas. La hiperqueratosis de palmas y plantas que puede o no estar presente da un aspecto «sucio» a la región. En el 50% de los pacientes coexisten dermatitis atópica y queratosis pilar.⁵



Figuras 2 y 3. Paciente con ictiosis vulgar, predominio de la escama en las superficies extensoras.

Histología

Histológicamente, la IV se caracteriza por la presencia de moderada hiperqueratosis ortoqueratósica, disminución o ausencia del estrato granuloso, observado hasta en el 75% de los pacientes, donde se aprecia disminución de los anexos e hiperqueratosis folicular, con un infiltrado linfohistiocítico perivascular en la dermis.

Histogénesis

La marcación con timidina tritiada indica que la velocidad de proliferación epidérmica es normal; se considera que la hiperqueratosis se debe a retención, lo que resulta en una mayor adherencia del estrato córneo.

A la microscopía electrónica se observa un retardo en la disolución de los discos desmosómicos y acúmulo de pequeños gránulos de queratohialina de aspecto esponjoso.

Tratamiento y pronóstico

La IV a menudo mejora con la edad, aunque es una enfermedad crónica que requiere terapia de mantenimiento en muchos pacientes. El punto principal es lubricar la piel y prevenir la pérdida transepidérmica de agua; se utilizan también queratolíticos y queratoplásticos.

ICTIOSIS LIGADA AL CROMOSOMA X

La ILX es la más frecuente en México; afecta aproximadamente 1 de 6,000 hombres. Transmitida como todas las enfermedades ligadas al cromosoma X por la madre, afecta principalmente a los hombres.

Se trata de una ictiosis por retención, con alteración a nivel de los corneocitos. En las madres se desarrollan complicaciones durante el trabajo de parto (prolongación) que junto con la presencia de alteraciones en el desarrollo testicular de los pacientes ayudan para hacer un diagnóstico temprano y correcto de ILX.⁶

En 1965, France y Liggins detectaron la ausencia de la enzima sulfatasa esteroidea (SE) en la placenta de algunos fetos masculinos, y en 1976 Jobsis y colaboradores sugirieron que esta deficiencia podría estar relacionada a la ILX. En 1978, Koppe y Shapiro identificaron la deficiencia de la enzima SE en fibroblastos de pacientes con ILX. Posterior a otros reportes, se confirma que esta deficiencia se encuentra ampliamente distribuida, e involucra epidermis, leucocitos y estrato córneo. Fue en 1980 cuando, de acuerdo a los hallazgos anteriores, numerosos laboratorios se dedicaron a clonar el gen de la sulfatasa esteroidea.

Manifestaciones clínicas

El inicio de las lesiones ocurre durante los primeros 6 meses de vida.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de escamas de gran tamaño, poligonales, color café oscuro, simétricas y más evidentes en caras extensoras de extremidades inferiores y partes superiores del tronco. La cara es respetada, así como las palmas, plantas, piel cabelluda y uñas, excepto en regiones preauriculares, hallazgo considerado por algunos autores como patognomónico (Figuras 4 y 5).⁶

Durante el inicio se involucran la piel cabelluda, las áreas preauriculares, caras laterales y posterior del cuello con apariencia de «suciedad» debido a las escamas

oscuras; con el tiempo las lesiones en cabeza desaparecen, estableciéndose la topografía característica. La enfermedad persiste durante toda la vida del paciente, con descamación que mejora en temporadas cálidas y empeora durante el invierno.

Las manifestaciones extracutáneas más frecuentemente asociadas son las opacidades corneales,⁵ las cuales se observan en el 15% de los pacientes como depósitos en la cápsula posterior de la membrana de Descemet o del estroma corneal, encontrados con mayor frecuencia durante la segunda y tercera décadas de la vida. La incidencia de criptorquidia es alta en estos pacientes debido a la deficiencia enzimática.

Entre los hallazgos neurológicos asociados se pueden desarrollar crisis convulsivas y desórdenes psicológicos reactivos. Únicamente en 2 casos de ILX se ha encontrado la asociación con hipertrofia pilórica justificada por la mutación en un gen cercano al de la SE.

Etiología

Desde principios de los 70 se sabe que los niveles urinarios y séricos maternos de SE están reducidos, factor que determina el desarrollo de esta dermatosis.^{6,8} La SE es una enzima insoluble, hidrolítica, que se une a la membrana microsomal; tiene un peso molecular de 62 kDa y es capaz de dividir los grupos sulfatasa en su posición 3b en esteroides y esteroides. Sus sustratos naturales son los sulfatos dehidroepiandrosterona (DHEAS) y sulfato de colesterol; también se sabe que hidroliza otros sulfatos de esteroides como el sulfato de pregnenolona y el andostenediol 3-sulfato.⁹ La SE se encuentra ampliamente distribuida en el cuerpo y en tejidos fetales; es activa en cerebro, hígado, corteza adrenal, placenta, piel, testículos, ovarios y leucocitos.^{8,9}

Las arilsulfatasas forman un grupo de enzimas que catalizan la hidrólisis de diferentes ésteres sulfatados aromáticos. En tejidos humanos existen al menos 5 tipos de estas enzimas, clasificadas en grupos de la A hasta la E. Su actividad se ha demostrado *in vitro*. Existe un déficit simultáneo de SE y de arilsulfatasa en pacientes con ILX; actualmente se ha demostrado que la arilsulfatasa tiene 2 isoenzimas, una de las cuales es idéntica a la SE, con lo que se demuestra que esta isoenzima es la que funciona como coenzima de la SE.

En el crecimiento fetal normal la DHEA, producida por las glándulas adrenales de la madre y el feto, cruza la placenta, es desconjugada por la SE y convertida en estrona o estradiol; parte de éstos regresan a los tejidos fetales y son convertidos a estríol, considerado el estrógeno cuantitativamente más importante durante el em-



Figuras 4 y 5. ILX. Se observa escama poligonal color café oscuro muy característica en tronco.

barazo. En embarazos con deficiencia de SE el bloqueo de esta vía conlleva a un decremento de los niveles estrogénicos.^{8,9}

La deficiencia de SE conduce a alteraciones en el trabajo de parto por deficiencia en la dilatación del cérvix y relativa falla a la respuesta de oxitocina parenteral.

En condiciones normales, la continua hidrólisis del sulfato de colesterol (inducida por la SE) es un factor crítico en la desestabilización de los lípidos intercorneocitarios que conduce a la descamación, mecanismo que se encuentra alterado y por lo que esta función no se lleva a cabo en forma adecuada, por eso se denomina a la ILX como ictiosis de retención.

El sulfato de colesterol se acumula en mayor porcentaje en el estrato córneo y a nivel sérico, así como en las membranas de los eritrocitos, lo que condiciona una movilidad anómala de las β -lipoproteínas de baja densidad en la electroforesis, hallazgo que se ha propuesto como método diagnóstico indirecto.

El gen de la SE se ha detectado en la parte distal del brazo corto del cromosoma X (Xp22.3). La teoría de Lyon propone que por la inactivación de uno de los cromosomas X en las mujeres la SE escapa a una regulación. El 90% de los pacientes con ILX sufren de una delección completa del gen de la SE; el resto de los casos corresponde únicamente a delecciones parciales o puntuales.^{6,8}

Histología

Se observa hiperqueratosis ortoqueratósica más acentuada que en la IV, con tapones córneos foliculares, granulosa normal o aumentada de grosor, infiltrado perivascular; las estructuras desmosómicas se encuentran normales.^{6,7}

Histogénesis

La velocidad de proliferación epidérmica es normal, se trata de una hiperqueratosis por retención debida a la disolución tardía de los discos desmosómicos en la capa córnea.^{6,7}

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza de manera directa e indirecta.

Directa: determinación de la sulfatasa esteroidea en sangre, tanto a la madre como al hijo (100% especificidad) que se encuentra disminuida en las mujeres portadoras y ausente en los hijos hombres.

Indirecta: aumento de sustratos de la SE en los tejidos, aumento de Beta y prebetalipoproteínas por electroforesis de proteínas.

Tratamiento y pronóstico

Afortunadamente, la mayoría de los casos de ILX mejoran con la edad y durante el verano. Las formas clínicas moderadas se benefician con uso de queratolíticos tópicos, emolientes y agentes hidratantes.⁵ Los queratolíticos y queratoplásticos más utilizados son el ácido salicílico a concentraciones que varían del 3 al 6%, según el grosor de la escama; ácido láctico y la urea del 20 al 40%.

BEBÉ COLODIÓN

El denominado «bebé Colodión» fue descrito por primera vez por Seligman en 1841.^{10,11} El término fue acuñado por Hallopeau en 1884.¹¹ En esos tiempos se utilizó para describir aquellos niños que nacían envueltos en una gran membrana constituida por escamas.¹⁰ Muchos trastornos de la cornificación muestran este fenotipo al nacimiento en mayor o menor grado.

El pronóstico de estos casos no está bien determinado, ya que puede evolucionar a curación espontánea (4-24% de casos), o bien hacia el desarrollo de algún tipo de ictiosis, más frecuentemente a la ictiosis laminar (50%) o a eritrodermia congénita no ampollosa (11%). La forma de herencia depende entonces del trastorno de base.¹⁰

Manifestaciones clínicas

El bebé colodión tiene un aspecto característico; suelen ser prematuros y pequeños para su edad gestacional. Su piel está cubierta por una membrana tipo pergamino que le da un aspecto brillante y produce una distorsión de los rasgos faciales, con ectropión y eclabión, aplanamiento de los pabellones auriculares y pseudocontractura de los dedos (*Figuras 6 y 7*). La compresión mecánica del tórax puede conducir a hipoventilación.^{7,12}

En pocos días la membrana se desprende en grandes hojas, dejando debajo de ellas una piel eritematosa con escamas finas que pueden ser de tipo laminar, libres o despegadas en su periferia y adheridas en el centro, de color blanco-amarillento o castaño; se aprecia hiperqueratosis palmoplantar.

La mortalidad y morbilidad del bebé colodión están aumentadas principalmente por la sepsis secundaria a infección cutánea; le siguen los trastornos hidroelectrolíticos y alteraciones en la termorregulación. Las infecciones más frecuentemente encontradas son debidas a agentes como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* β -hemolítico gpo. A y *Escherichia coli*. El pronóstico mejora si son tratados en la unidad de cuidados intensivos.^{7,12,13}



Figuras 6 y 7. *Bebé colodión. Se aprecia una cubierta escamosa generalizada, aspecto apergaminado y presencia de ectropión.*

Tratamiento

Es importante el control de la temperatura, el balance hidroelectrolítico y la ingesta calórica.

La alimentación e hidratación intravenosa no deben ser prolongadas para disminuir el riesgo de infecciones.^{7,12,13}

Se recomiendan baños con esponja con clorhexidina diluida y la aplicación de emolientes con antibióticos o petrolato estéril dos veces al día para suavizar y reducir

la escama. La tretinoína tópica o los queratolíticos como urea y/o ácido salicílico se usan con la finalidad de reducir las escamas; es importante evitar el salicilismo cuidando su aplicación en grandes superficies. Han publicado buenos resultados con el uso de análogos de la vitamina D (calcipotriol y calcipotrieno). Se utilizan lubricantes oculares en caso de ectropión severo. El tratamiento con retinoides orales como la isotretinoína, el etretinato o la acitretina pueden salvar la vida al paciente, pero debe valorarse el riesgo-beneficio por sus efectos adversos, incluyendo toxicidad ósea.^{5,7,12}

ICTIOSIS CONGÉNITAS RECESIVAS

La ictiosis autosómica recesiva es un término que abarca tanto a la ictiosis laminar (IL) como a la eritrodermia ictiosiforme congénita no bulosa (EICnoB). Por un lado se encuentran los niños con escamas que cubren toda la superficie corporal, y por el otro aquellos que sólo presentan piel eritematosa con escamas finas.

Ambas son causadas por mutaciones del gen de la transglutaminasa, de las cuales se han descubierto más de 50 mutaciones hasta la fecha. La transglutaminasa es necesaria para lograr una adecuada unión intercelular entre los queratinocitos.¹³

Las ictiosis congénitas recesivas se dividieron en 5 subtipos en 1992, lo que se conoce como clasificación de Heidelberg.¹⁴

Ictiosis congénita tipo I: Evoluciona a EICnoB; inicia como bebé colodión y posteriormente progresa a eritrodermia con escamas en tronco, cara y partes flexoras de las extremidades.¹⁴

Ictiosis congénita tipo II: Evoluciona a ictiosis laminar. Se presenta como un bebé colodión al nacer, con importante eclabión y ectropión, confundida frecuentemente con el feto arlequín. La microscopia electrónica demuestra hendiduras de colesterol en el estrato córneo.¹⁴

Ictiosis congénita tipo III: No desarrolla eritrodermia, se observan escamas con patrón reticulado. La microscopia electrónica demuestra membranas perinucleares elongadas en las capas granulosas y córneas.¹⁴

Ictiosis congénita tipo IV: Se presenta en bebés prematuros y se observan malformación de orejas, piel con aspecto de «parchado» e hiperqueratosis palmoplantar. Es común la muerte prenatal debido a la obstrucción de la tráquea que conduce a asfixia. La microscopia electrónica revela acúmulos de membranas de lípidos y edema paranuclear en las capas granulosa y córnea.¹⁴

Ictiosis congénita tipo V: Inicia como bebé colodión. Sólo se ha reportado un caso de este tipo de ictiosis,

con escama generalizada en cara, tronco y extremidades, eritrodermia pronunciada, hiperqueratosis palmoplantar, uñas disqueratósicas, hipospadias, hipogonadismo y retardo en el crecimiento. La microscopia electrónica muestra marcada supresión de la queratinización y células binucleadas.¹⁴

ICTIOSIS LAMINAR

Hasta 1980 el término de ictiosis laminar incluía todas las ictiosis no bulosas autosómicas recesivas; fue en años posteriores cuando se observaron las diferencias clínicas en este grupo, a pesar de compartir la misma alteración bioquímica a nivel de la transglutaminasa, además de detectarse que el modo de transmisión no era autosómico recesivo en todas las ictiosis. La IL se considera parte del grupo de ictiosis congénitas recesivas, a pesar de que existen casos reportados de herencia autosómica dominante.^{5,15}

Los pacientes afectados se inician al nacimiento como bebé colodión y con eritrodermia; misma que no es tan severa como en la EICnoB.

Etiología

El trastorno se presenta debido a una mutación del gen de la transglutaminasa I, que es una proteína asociada a la membrana de los queratinocitos, de 92 kDa; el subtipo mayor se encuentra en la epidermis y es el responsable de ensamblar las proteínas precursoras que forman la capa córnea. El defecto en esta enzima conduce a una inadecuada configuración del estrato córneo.^{15,16}

La banda marginal se produce por la síntesis de loricaína e involucrina; son formadas con la participación de la transglutaminasa de los queratinocitos (TG). El gen de TG se localiza en el cromosoma 14q11 y otros en el cromosoma 17p13.1, identificados como ALOXE3 y ALOXE12B.^{13,16}

Manifestaciones clínicas

En el primer mes de vida se observan escamas en todo el cuerpo; oscuras, grandes, romboidales, con algunas fisuras (*Figura 8*). Existen además alteraciones en las glándulas sudoríparas que favorecen una piel seca. La piel no es flexible y, por lo tanto, se aprecia disminución de la movilidad de las articulaciones y contracturas flexurales; esto conduce también a la formación de fisuras en la superficie de movimiento como palmas y plantas; la queratodermia palmoplantar es frecuente, con diferentes grados de severidad.⁵



Figura 8. Paciente con IL, presencia de escamas grandes color café oscuro que afecta toda la superficie corporal.

Las uñas pueden presentar diversas distrofias como: onicogrifosis, desviación lateral, hiperqueratosis subungueal, surcos y fisuras longitudinales. Las alteraciones en el tallo del pelo no son frecuentes.

La hiperqueratosis generalizada y el taponamiento de los conductos sudoríparas, induce la disminución de la sudoración y con frecuencia elevación de la temperatura corporal. En la mayoría de los pacientes no existen alteraciones extracutáneas.

En los adultos las escamas se observan de mayor tamaño, pero de menor grosor con el aspecto «laminar» característico.

Estas manifestaciones mejoran con la edad y los pacientes tienen una esperanza de vida normal.¹³

Histología

Se caracteriza por una epidermopoyesis acelerada, hiperqueratosis ortoqueratósica, tapones córneos foliculares, hipergranulosis y acantosis moderadas; en dermis existe vasodilatación e infiltrado moderado perivasculares.¹³

Tratamiento

El tratamiento inicial es el mismo que para el bebé colodión

ERITRODERMIA ICTIOSIFORME NO BULOSA (EICnoB)

Es una ictiosis congénita recesiva. Al nacer se observan escamas generalizadas y eritrodermia sin formación de ampollas. El paciente afectado nace como bebé colodión; posterior a la pérdida de la membrana se evidencia la eritrodermia con escama fina, blanca o gris, grande y color más oscuro en extremidades inferiores. Su pronóstico es mejor que en la IL.

Manifestaciones clínicas

La escama característica es más delgada y más pequeña que en la IL; la severidad de la eritrodermia es variable, y puede disminuir con la edad; son moderadas durante la adolescencia; el grosor palmoplantar se presenta en la mayoría de los pacientes (*Figuras 9, 10 y 11*). Puede observarse también hipohidrosis, así como retraso en el crecimiento y estatura corta, que se supone son el resultado de un incremento de la demanda calórica en la piel.¹³

Se asocia frecuentemente con hiperqueratosis palmoplantar, distrofia ungueal, hipoplasia nasal y auricular, así como alopecia cicatrizal.



9

Figuras 9, 10 y 11. Paciente con EICnoB. Se observa eritema y escama muy fina color blanquecino.

Histología

Se observa hiperqueratosis moderada o severa, la capa granulosa está normal o ligeramente disminuida, acantosis moderada y paraqueratosis variable.¹³

TRATAMIENTO DE LAS ICTIOSIS

Alfa hidroxiácidos (AHA)

Los AHA son ácidos naturales, higroscópicos, cuya función es hidratar ampliamente la piel. Algunos ejemplos son el ácido láctico, el ácido glicólico y el ácido pirúvico; actúan causando la separación de corneocitos en el estrato córneo.

Con la aplicación 2 veces al día de ácido láctico al 12% se obtienen mejores resultados que con la aplicación de cremas a base de petrolato.



10



11

Ácido salicílico

Induce la disgregación de los corneocitos en las capas superiores del estrato córneo, lo que es efectivo para remover las escamas en la IV, ILX e IL.⁵

Debido a la alteración en la función de barrera en estos pacientes, se debe tener cuidado con la absorción y toxicidad por los salicilatos. El salicilismo se manifiesta con fiebre, disnea con alcalosis respiratoria, coma e incluso muerte. Esta toxicidad se ha reportado a concentraciones de 10% de ácido salicílico aplicado en toda la superficie corporal.

Propilenglicol

Es una molécula simple que actúa como agente higroscópico. Establece un gradiente de agua y logra pasar a través del estrato córneo seco. La molécula se metaboliza hacia piruvato y lactato que no son tóxicos; se usa como vehículo para muchas cremas.⁵ Se aplica en áreas localizadas con medios oclusivos, se deja durante toda la noche y se retira por la mañana. Pocas noches de tratamiento inducen a la descamación y al cierre de fisuras. Se obtiene un mejor resultado si se usa con la mezcla de ácido láctico al 5% y propilenglicol al 20%.

Retinoides

Muchas formas de ictiosis pueden ser tratadas con ácido all-trans-retinoico (all-trans-RA), un derivado fisiológico de la vitamina A y uno de los principales componentes endógenos que controlan el crecimiento y diferenciación de los tejidos epiteliales.

La actividad farmacológica del all-trans-RA se restringe por su rápido metabolismo por la vía del citocromo P-450 y el uso de los retinoides sistémicos se limita por sus efectos adversos y gran teratogenicidad.

Dosis de isotretinoína de 0.5 mg/kg/día y hasta máximo 2 mg/kg/día, inicia la descamación en las siguientes 2-4 semanas. La acitretina se inicia a dosis de 10-25 mg/día, vigilando estrechamente si se producen alteraciones óseas.¹⁷ Los retinoides tópicos a concentraciones 0.05-0.1% son también útiles en algunos pacientes.

El tazaroteno es un nuevo retinoide caracterizado por su unión a receptores RAR β y RAR γ que se expresan predominantemente en la epidermis; esta selectividad puede reducir los efectos adversos de la absorción sistémica.¹⁷ La administración tópica de tazaroteno se absorbe en una mínima proporción y es rápidamente metabolizado sin causar acumulación significativa. Las dosis tópicas no son ni teratogénicas ni carcinogénicas, no se

conocen reacciones de fototoxicidad, alergia o sensibilidad a la droga. Los efectos adversos se limitan a la irritación local y prurito. Se utiliza a concentraciones de 0.5-0.1%.^{17,21}

Liarozol

Es un derivado imidazólico desarrollado a finales de 1980 en Bélgica.¹⁸ Inhibe la vía de la 4-hidroxilación dependiente del citocromo P-450 del all-trans-RA y representa una nueva clase de drogas llamadas agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBAS). Aceptado por la Comisión Europea y por la FDA para su uso en ictiosis.¹⁸

Su mecanismo de acción es mediante la inhibición de la desintegración del all-trans-RA endógeno, por lo que sus niveles plasmáticos y en piel aumentan ligeramente. A diferencia de los retinoides sintéticos que incrementan los niveles de sustancias exógenas retinoides-like en el cuerpo; el liarozol utiliza la propia producción corporal de retinoides para llevar a cabo su mecanismo de acción.¹⁹

La actividad del liarozol se termina a las 24 horas de suspender el fármaco. No existen reportes de toxicidad crónica ni de teratogenicidad, durante meses o años después de la discontinuación de la terapia. Es efectivo a dosis diarias de 150 mg vía oral, obteniendo iguales resultados clínicos que en pacientes tratados con retinoides sistémicos.^{18,19}

Es útil durante la adolescencia cuando las manifestaciones clínicas son más pronunciadas; en esta edad los pacientes generalmente toleran de manera adecuada los efectos adversos del tratamiento.²⁰

COMENTARIO

El grupo de padecimientos con trastornos de la cornificación es muy amplio y abarca desde las ictiosis verdaderas hasta las dermatosis ictiosiformes, denominadas así por ser enfermedades que afectan únicamente la piel. En esta revisión se describen los 4 tipos de ictiosis verdaderas cuya importancia radica en que son el grupo de dermatosis congénitas de la piel más frecuente. Es importante realizar desde un inicio un diagnóstico adecuado para poder guiar a los padres en el conocimiento de la enfermedad, sobre todo por las implicaciones estéticas que puede haber. Las posibilidades terapéuticas para todas las ictiosis verdaderas sólo son sintomáticas; pueden ser costosas y con efectos adversos en ocasiones poco tolerables. Hasta el momento, lo más importante es el diagnóstico prenatal y el consejo genético, así como

la revisión periódica de los pacientes para evitar complicaciones. Puede, en muchos casos, requerirse de ayuda psicológica para lograr una mejor adaptación social.

BIBLIOGRAFÍA

- Williams ML. Ichthyosis: Mechanisms of disease. *Pediatr Dermatol* 1992; 9: 365-368.
- Williams ML. The ichthyosis- pathogenesis and prenatal diagnosis: A review of recent advances. *Pediatr Dermatol* 1983; 1: 1-24.
- Cuevas-Covarrubias SA, Kofman-Alfaro SH, Beirana-Palencia A, Díaz-Zagoya JC. Accuracy of the clinical diagnosis of recessive X-linked ichthyosis vs ichthyosis vulgaris. *J Dermatol* 1996; 23: 594-597.
- Compton JG, DiGiovanna JJ, Johnston K, Fleckman P, Bale SJ. Mapping of the associated phenotype of an absent granular layer in ichthyosis vulgaris to the epidermal differentiation complex on chromosome 1. *Exp Dermatol* 2002; 11: 518-526.
- Pérez U. Ictiosis. *Piel* 1987; 2: 100-112.
- Hernández-Martín A, González-Sarmiento R, De Unamuno P. X-linked ichthyosis: an update. *Br J Dermatol* 1999; 141: 617-627.
- Taibe A, Labréze. Collodion baby: what's new. *JEADV* 2002; 16: 436-437.
- Watanabe T, Fujimori K, Kato K, Nomura Y, Onogi S. Prenatal diagnosis for placental steroid sulfatase deficiency with fluorescence in situ hybridization: A case of X-linked ichthyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2003; 29: 427-430.
- Reed MJ, Purohit A, Woo LW, Newman SP. Steroid sulfatase: Molecular biology, regulation, and inhibition. *Endocr Rev* 2005; 26(2): 171-202.
- Lascano P. Genodermatosis ictiosiformes, bebé colodión. Informe de un caso y revisión bibliográfica. *Bol Pediatr* 2007; 47: 68-71.
- Akiyama M. Severe congenital ichthyosis of the neonate. *Int J Dermatol* 1995; 37: 722-728.
- Shwayder T, Akland T. Neonatal skin barrier: structure, function, and disorders. *Dermatol Ther* 2005; 18: 87-103.
- Akiyama M, Sawamura D, Shimizu H. The clinical spectrum of nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma and lamellar ichthyosis. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 235-240.
- Sandier B, Hashimoto K. Collodion baby and lamellar ichthyosis. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 116-121.
- Akiyama M, Takizawa Y, Kokaji T. Novel mutations of TGM1 in a child with congenital ichthyosiform erythroderma. *Br J Dermatol* 2001; 144: 401-407.
- Elías PM, Schmuth M, Uchida Y, Rice RH. Basis for the permeability barrier abnormality in lamellar ichthyosis. *Exp Dermatol* 2002; 11: 248-256.
- Marulli G, Campione E, Chimenti M. Type I lamellar ichthyosis improved by tazaroteno 0.1% gel. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 391-393.
- Lucker G, Heremans A, Boegheim P. Oral treatment of ichthyosis by the cytochrome P-450 inhibitor liarozole. *Br J Dermatol* 1997; 136: 71-75.
- Verfaillie C, Vanhoutte F, Blanchet-Bardon C. Oral liarozole vs acitretin in the treatment of ichthyosis: a phase II/III multicentre, double-blind, randomized, active-controlled study. *Br J Dermatol* 2007; 156: 965-973.
- Lucker G, Verfaillie C, Heremans A. Topical liarozole in ichthyosis: a double-blind, left-right comparative study followed by a long-term open maintenance study. *Br J Dermatol* 2005; 152: 565-595.
- Happle R, Van de Kerkhof M. Retinoids in disorders of the keratinization: Their use in Adults. *Dermatologica* 1987; 175: 107-124.

Correspondencia:
 Angélica Beirana Palencia.
 Dr. Vértiz 464
 Col. Buenos Aires
 México, D.F. 06780